



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان
دانشکده داروسازی و علوم دارویی

پایان نامه دکترای عمومی داروسازی

عنوان:

فرمولاسیون و بررسی خصوصیات فیزیکوشیمیایی نانوذرات لیپیدی جامد
حاوی فکسوفنادین

توسط:

محمد مهری پور

استاد راهنما:

دکتر مهدی انصاری

شماره پایان نامه: ۱۲۱۷

پاییز ۱۳۹۹



**Kerman University of Medical Sciences
Faculty of Pharmacy**

Pharmaceutics Research Center

Pharm. D Thesis

Title:

**Formulation and physicochemical characterization of solid lipid
nanoparticles of fexofenadine**

By:

Mohammad Mehripour

Supervisor:

Dr. Mehdi Ansari

Autumn 2020

Thesis No: 1217

اظهارنامه و حق انتشار

اینجانب محمد مهری پور متعهد می‌شوم موارد مذکور در این پایان‌نامه حاصل فعالیت‌های پژوهشی خود بوده و مسئولیت صحت داده‌ها و اطلاعات گزارش شده در این پایان‌نامه را به عهده می‌گیرم. تمامی حقوق مادی و معنوی این پایان‌نامه متعلق به دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان بوده و هر گونه استفاده تنها با کسب اجازه ممکن خواهد بود. استناد به مطالب و نتایج این پایان‌نامه در صورتی که به نحو مناسبی ارجاع داده شود، بلامانع است.



امضا دانشجو

۹۹/۷/۲۷

تاریخ

PharmD Thesis کرمان داروسازی

خلاصه

مقدمه: کپیر نوعی ضایعه قرمز رنگ، برآمده و خارش دار است که به دنبال اتساع عروق، افزایش جریان خون و افزایش نفوذپذیری رگ های خونی در پوست ظاهر می کند. ویژگی اصلی کپیر، فعال شدن ماستوسیت ها است که منجر به آزادسازی هیستامین و برخی دیگر از واسطه های التهابی می شود، این امر به نوبه ی خود باعث ایجاد کپیر بر روی پوست و خارش شدید می گردد. فکسوفنادین از جمله داروهای نسل ۲ آنتی هیستامینی است که به خوبی می تواند کپیر را مهار کند. یکی از سیستم های دارورسانی و فرمولاسیون های جدید، بارگیری دارو در نانوذرات لیپیدی جامد (SLN) موضعی است که می تواند کارایی فکسوفنادین را بهبود بخشد.

روش ها: در این تحقیق ابتدا λ_{max} دارو تعیین شد تا برای مراحل بعدی از آن استفاده شود. سپس به روش هموژناسیون با فشار برشی بالا و اولتراسوند، چند فرمولاسیون با درصد های مختلف مواد تهیه شد. در این فرمولاسیون از Witepsol-H35 به عنوان لیپید جامد استفاده شد و با به کار بردن سورفاکتانت های Tween 20، Tween 80، Span 80 با استفاده از دستگاه هموژنایزر نانوذرات تشکیل و پایداری اندازه ذره ای با دستگاه تعیین اندازه ذره ای کوردوان مورد ارزیابی قرار گرفت. از لحاظ پایداری فیزیکی فرمولاسیون در ۳ دمای یخچال، محیط و آون مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج: مقدار λ_{max} به دست آمده برای دارو ۲۲۷/۶ نانومتر بود. خصوصیات فیزیکوشیمیایی فرمولاسیون مطلوب بررسی شد که میزان بارگیری دارو در نانوذرات جامد لیپیدی ۷۹/۳٪ بود و همچنین آزادسازی دارو از فرمولاسیون SLN و فرمولاسیون ساده دارو، بعد از گذشت ۶۰ دقیقه به ترتیب، ۶٪ و ۱۷٪ بود که این امر نشان دهنده آزادسازی کنترل شده تر فرمولاسیون SLN است. نهایتاً در زمان ۴۲۰ دقیقه میزان داروی آزاد شده از فرمولاسیون SLN به ۵۷٪ رسید ولی آزادسازی فرمولاسیون ساده دارو به

۹۰٪ رسیده بود که نشان از آهسته‌تر بودن آزادسازی دارد. نتایج نشان داد که بعد از ۵ ماه خصوصیات

فیزیکی و ظاهری دارو تغییری نکرده بود.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج به‌دست‌آمده در این تحقیق، فرمولاسیون تهیه شده دارای خصوصیات

آهسته‌رهشی مناسبی بود که می‌تواند جهت درمان کهیر مزمن ایدیوپاتیک مورد استفاده قرار گیرد.

کلمات کلیدی: فکسوفنادین، نانوذرات لیپیدی جامد، خصوصیات فیزیکوشیمیایی.

Abstract

Introduction: Urticaria is a type of red, painful and irritating lesion, which is emerged due to vasodilation, increase in blood flow and permeability of blood vessels. The main feature of urticaria is the activation of mast cells, which leads to the release of histamine and some other inflammatory mediators. This causes urticaria on the skin and severe itching. Fexofenadine is one of the 2nd generation antihistamines that can inhibit urticaria well. One of the new drug delivery systems and formulations is topical drug loading in solid lipid nanoparticles (SLNs) that can improve the performance of fexofenadine.

Methods: In this study, first λ_{\max} of the drug was determined to be used for later stages. Then, several formulations with different percentages of materials were prepared by high shear pressure homogeneity and ultrasound. In this formulation, Witepsol-H35 was used as a solid lipid and by using surfactants Tween 80, Tween 20 and Span 80 using nanoparticle homogenizer, particle size formation and stability with Cordovan particle size determination device. In terms of physical stability, the formulation was tested at 3 temperatures: refrigerator, environment and oven.

Results: The value of λ_{\max} obtained for the drug was 227.6 nm. Physicochemical properties of the selected formulation were investigated that the drug loading rate in lipid solid nanoparticles was 79.3% and also drug release from SLN formulation and simple drug formulation after 60 minutes were 6% and 17%, respectively, which indicates more controlled release is the SLN formulation. Finally, in 420 minutes, the amount of drug released from the SLN formulation reached 57%, but the release of the simple drug formulation reached 90%, which indicates a slower release. The results showed that after 4 months, the physical and physical characteristics of the drug did not change.

Conclusion: According to the results obtained in this study, the prepared formulation had good slow release properties that can be used to treat chronic idiopathic urticaria.

Keywords: Chronic Urticaria, Fexofenadine, Solid Lipid Nanoparticle, Physicochemical Characterization.

فهرست مطالب

Formatted: Heading 2,Heading 2 (رقمی دو), Centered, Indent: Before: 0", After: 0", Space After: 0 pt

صفحه	عنوان
II	خلاصه
V	Abstract
VI	فهرست مطالب
VII	فهرست جدول ها
VIII	فهرست شکل ها
۹	فهرست نمودارها

فصل اول: مقدمه

۱-۱- پیشگفتار و هدف	Error! Bookmark not defined.
۲-۱- فکسوفنادین	Error! Bookmark not defined.
۱-۲-۱- برخی از خصوصیات فیزیکوشیمیایی فکسوفنادین هیدروکلراید	Error! Bookmark not defined.
۲-۲-۱- کاربردهای درمانی	Error! Bookmark not defined.
۳-۲-۱- مکانیسم اثر	Error! Bookmark not defined.
۴-۲-۱- عوارض دارویی معمول	Error! Bookmark not defined.
۵-۲-۱- نام های تجاری و شکل های دارویی	Error! Bookmark not defined.
۳-۱- نانوذرات لیپیدی جامد (SLN)	Error! Bookmark not defined.
۱-۳-۱- مزایا SLN	Error! Bookmark not defined.
۲-۳-۱- راه های تجویز فرمولاسیون SLN	Error! Bookmark not defined.

۱-۲-۳-۱- تجویز خوراکی	Error! Bookmark not defined.
۲-۲-۳-۱- تجویز تزریقی	Error! Bookmark not defined.
۳-۲-۳-۱- تجویز ترانس درمال	Error! Bookmark not defined.
۳-۳-۱- مواد تشکیل دهنده SLN ها	Error! Bookmark not defined.
۱-۳-۳-۱- لیپیدهای مورد استفاده در فرمولاسیون	Error! Bookmark not defined.
۲-۳-۳-۱- سورفاکتانت‌های مورد استفاده در فرمولاسیون	Error! Bookmark not defined.
۴-۳-۱- روش‌های تهیه SLN	Error! Bookmark not defined.
۱-۴-۳-۱- روش هموژنیزاسیون با فشار برشی بالا و اولتراسوند	Error! Bookmark not defined.
	defined.
۲-۴-۳-۱- روش امولسیون کردن و تبخیر حلال	Error! Bookmark not defined.
۳-۴-۳-۱- روش تزریق حلال	Error! Bookmark not defined.
۴-۴-۳-۱- روش هموژنیزاسیون با فشار بالا	Error! Bookmark not defined.
۵-۳-۱- بررسی خواص فیزیکوشیمیایی SLN ها	Error! Bookmark not defined.
۱-۵-۳-۱- بررسی اندازه ذره‌ای	Error! Bookmark not defined.
۲-۵-۳-۱- بررسی میزان بارگیری و روند آزادسازی دارو	Error! Bookmark not defined.
فصل دوم: مواد، دستگاه‌ها و روش‌ها	
۱-۲- مواد مورد استفاده	Error! Bookmark not defined.
۲-۲- دستگاه‌ها و تجهیزات مورد استفاده	Error! Bookmark not defined.
۳-۲- روش‌ها	Error! Bookmark not defined.

۲-۳-۱- تعیین بیشینه جذبی (λ_{\max}) و رسم منحنی استاندارد فکسوفنادین **Error! Bookmark**

not defined.

۲-۳-۲- بررسی شکل ظاهری فرمولاسیون **Error! Bookmark not defined.**

۲-۳-۳- تهیه فرمولاسیون به روش هموژناسیون با فشار برشی بالا و التراسوند **Error!**

Bookmark not defined.

۲-۳-۴- بررسی طیف‌های FTIR فکسوفنادین خالص و فرمولاسیون‌های آن **Error!**

Bookmark not defined.

۲-۳-۵- بررسی اندازه ذره‌ای فرمولاسیون **Error! Bookmark not defined.**

۲-۳-۶- تعیین درصدها فکسوفنادین بارگیری شده در نانوذرات **Error! Bookmark not**

defined.

۲-۳-۷- بررسی میزان و سرعت آزادسازی دارو از فرمولاسیون **Error! Bookmark not**

defined.

فصل سوم: نتایج

۳-۱- بیشینه جذبی (λ_{\max}) و رسم منحنی استاندارد فکسوفنادین **Error! Bookmark not**

defined.

۳-۲- فرمولاسیون‌های ساخته شده **Error! Bookmark not defined.**

۳-۳- طیف‌های FTIR فکسوفنادین خالص، فرمولاسیون‌های SLN حاوی دارو و فاقد آن **Error!**

Bookmark not defined.

۳-۴- اندازه ذره‌ای نانوذرات در فرمولاسیون مطلوب **Error! Bookmark not defined.**

۳-۵- مقدار داروی بارگیری شده و آزادسازی **Error! Bookmark not defined.**

۳-۶- میزان آزادسازی فکسوفنادین از فرمولاسیون مطلوب **Error! Bookmark not defined.**

۳-۷- بررسی پایداری فرمولاسیون مطلوب **Error! Bookmark not defined.**

فصل چهارم: بحث و نتیجه‌گیری

۴-۱- بحث و نتیجه‌گیری Error! Bookmark not defined.

۴-۲- پیشنهادات Error! Bookmark not defined.

منابع

۱۰ منابع

PharmD Thesis دانشگاه داروسازی کرمان

فهرست جدول‌ها

Formatted: Heading 2,Heading 2 (رقمی دو), Centered,
 Indent: Before: 0", After: 0", Space After: 0 pt

صفحه	عنوان
جدول ۱-۲- ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.....	مواد مورد استفاده
جدول ۲-۲- ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.....	دستگاه‌ها و تجهیزات مورد استفاده
جدول ۱-۳- داده‌های به‌دست‌آمده از آنالیز UV برای رسم منحنی استاندارد فکسوفنادین در	
طول موج ۲۲۷ نانومتر..... ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.....	
جدول ۲-۳- نسبت اجزاء فرمولاسیون‌ها..... ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.....	
جدول ۳-۳- نتایج مربوط به آزادسازی فکسوفنادین از فرمولاسیون ساده دارو	ERROR!
BOOKMARK NOT DEFINED.	
جدول ۴-۳- نتایج مربوط به آزادسازی فکسوفنادین از فرمولاسیون SLN	ERROR!
BOOKMARK NOT DEFINED.	
جدول ۵-۳- میزان فکسوفنادین باقیمانده در فرمولاسیون در دمای آون در مدت‌زمان ۵ ماه	
ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.....	
جدول ۶-۳- میزان فکسوفنادین باقیمانده در فرمولاسیون در دمای یخچال در مدت‌زمان ۵ ماه	
ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.....	
جدول ۷-۳- میزان فکسوفنادین باقیمانده در فرمولاسیون در دمای اتاق در مدت‌زمان ۵ ماه	
ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.....	

فهرست شکل‌ها

Formatted: Heading 2, Heading 2 (رقمی دو), Centered, Indent: Before: 0", After: 0", Space After: 0 pt

صفحه	عنوان
ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.	شکل ۱-۱- ساختار شیمیایی فکسوفنادین و ترفنادین
ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.	شکل ۲-۱- نمای ظاهری SLN
ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.	شکل ۲-۲- مسئول انتشار فرانس
شکل ۱-۳- طیف ماوراءبنفش نرمال محلول فکسوفنادین در محدوده غلظتی ۸۰-۲۰ میکروگرم بر میلی لیتر	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
شکل ۲-۳- طیف جذبی ماوراءبنفش مشتق اول محلول فکسوفنادین در محدوده غلظتی ۸۰-۲۰ میکروگرم بر میلی لیتر	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
شکل ۳-۳- طیف FTIR فکسوفنادین خالص	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
شکل ۴-۳- طیف FTIR فرمولاسیون SLN حاوی فکسوفنادین	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.	شکل ۵-۳- طیف FTIR فرمولاسیون SLN فاقد فکسوفنادین
ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.	شکل ۶-۳- توزیع اندازه ذره‌ای حجمی فرمولاسیون مطلوب تهیه شده با استفاده از دستگاه کوردوان

فهرست نمودارها

Formatted: Heading 2,Heading 2 (رقمی دو), Centered, Indent: Before: 0", After: 0", Space After: 0 pt

عنوان

صفحه

نمودار ۱-۳- منحنی استاندارد فکسوفنادین در غلظت‌های ۲۰، ۴۰، ۶۰ و ۸۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر

در طول‌موج ۲۲۷/۶ نانومتر به روش UV.....**ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

نمودار ۲-۳- مقایسه آزادسازی SLN حاوی دارو و فرمولاسیون ساده دارو **ERROR!**

BOOKMARK NOT DEFINED.

PharmD Thesis
انتهای کار داروسازی گرامان

PharmD Thesis گرامان
دانشکده داروسازی

منابع

- [1] Ghaffari J, Ghaffari N. Acute and chronic urticaria: prevalence, etiologies, diagnosis, and treatment. **J Mazandaran Univ Med Sci** 2020; 30:179-95.
- [2] Wedi B. **Urticaria and angioedema**. Berlin: Springer 2020, 431-456.
- [3] Jahan H, Akhter F, Nandi A. Efficacy of fexofenadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria. **Mymensingh Med J** 2020;29:414-9.
- [4] Okubo K, Kurono Y, Ichimura K, Enomoto T, Okamoto Y, Kawauchi H, *et al.* Japanese guidelines for allergic rhinitis 2020. **Allergol Int** 2020; 69:331-45.
- [5] Rani R, Kumar D. Aetiopathogenesis and management of chronic urticaria-a study. **IP Indian J Clin Exp Dermatol** 2019; 12-14.
- [6] Craun KL, Schury MP. Fexofenadine. **StatPearls [Internet]**; StatPearls Publishing 2020. Available at <http://creativecommons.org/licenses>
- [7] Wolverton SE. **Comprehensive Dermatologic Drug Therapy**. 3rd ed. China: Elsevier, 2013:14-35.
- [8] Nalini CN. A review of different analytical techniques for fexofenadine hydrochloride and montelukast sodium in different matrices. **Crit Rev Anal Chem** 2020; 1-14.
- [9] Santos Maia C, Mehnert W, Schaller M, Korting H, Gysler A, Haberland A, *et al.* Drug targeting by solid lipid nanoparticles for dermal use. **J Drug Target** 2002; 10:489-95.
- [10] Müller RH, Maeder K, Gohla S. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery—a review of the state of the art. **Eur J Pharm Biopharm** 2000; 50:161-77.
- [11] Da Costa MVJ, Sharma PK. Research article influence of titanium dioxide nanoparticles on the photosynthetic and biochemical processes in *Oryza sativa*. **Int J Recent Sci Res** 2014; 6(1): 2445-2451.
- [12] Schwarz C, Mehnert W, Lucks J, Müller R. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery. I. Production, characterization and sterilization. **J Control Release** 1994; 30:83-96.
- [13] Borgström B. Importance of phospholipids, pancreatic phospholipase A2, and fatty acid for the digestion of dietary fat: *in vitro* experiments with the porcine enzymes. **Gastroenterology** 1980; 78:954-62.

Formatted: Normal

Formatted: Font: Bold, Complex Script Font: Times New Roman, 12 pt, Bold

Formatted: Left-to-right, Line spacing: 1.5 lines

Formatted: Font: Bold, Complex Script Font: Times New Roman, 12 pt, Bold

Formatted: Left-to-right, Indent: Before: 0", Line spacing: 1.5 lines

Formatted: Font: Bold, Complex Script Font: 14 pt, Bold

Formatted: Font: Bold, Complex Script Font: 14 pt, Bold

- [14] [Borgström B, Donnér J. The polar interactions between pancreatic lipase, colipase and the triglyceride substrate. *FEBS Lett* 1977; 83:23-6.](#)
- [15] [Mulla J, Khazi I. Design, characterization and *in vitro* evaluation of imidazo\[2,1-b\]\[1,3,4\]thiadiazole derivative loaded solid lipid nanoparticles. *Drug invent today* 2012; 4\(8\):420-423.](#)
- [16] [Muller RH, Maassen S, Weyhers H, Mehnert W. Phagocytic uptake and cytotoxicity of solid lipid nanoparticles \(SLN\) sterically stabilized with poloxamine 908 and poloxamer 407. *J Drug Target* 1996; 4:161-70.](#)
- [17] [Müller RH, Rühl D, Runge SA. Biodegradation of solid lipid nanoparticles as a function of lipase incubation time. *Int J Pharm* 1996; 144:115-21.](#)
- [18] [Olbrich C, Müller R. Enzymatic degradation of SLN effect of surfactant and surfactant mixtures. *Int J Pharm* 1999; 180:31-9.](#)
- [19] [Penkler LJ, Müller RH, Runge SA, Ravelli V. Pharmaceutical cyclosporin formulation with improved biopharmaceutical properties, improved physical quality and greater stability, and method for producing said formulation. *Google Patents* 2003; 5:21-24.](#)
- [20] [Zara GP, Cavalli R, Fundarò A, Bargoni A, Caputo O, Gasco MR. Pharmacokinetics of doxorubicin incorporated in solid lipid nanospheres \(SLN\). *Pharmacol Res* 1999; 40:281-6.](#)
- [21] [Alyautdin RN, Petrov VE, Langer K, Berthold A, Kharkevich DA, Kreuter J. Delivery of loperamide across the blood-brain barrier with polysorbate 80-coated polybutylcyanoacrylate nanoparticles. *Pharm Res* 1997; 14:325-8.](#)
- [22] [Müller R, Lück M, Kreuter J. Arzneistoffträgerpartikel für die gewebspezifische arzneistoffapplikation. *Data Protec Adv* 1997:45.](#)
- [23] [Lippacher A, Müller R, Mäder K. Investigation on the viscoelastic properties of lipid based colloidal drug carriers. *Int J Pharm* 2000; 196:227-30.](#)
- [24] [Müller RH, Wissing S, Mäder K. UV radiation reflecting or absorbing agents, protecting against harmful UV radiation and reinforcing the natural skin barrier. *Google Patents* 2004.](#)
- [25] [Jenning V. *Feste Lipid-Nanopartikel \(SLN\) als Trägersystem für die dermale Applikation von Retinol*. USA: Pro Business, 1999: 115-211.](#)
- [26] [Maia CS, Mehnert W, Schäfer-Korting M. Solid lipid nanoparticles as drug carriers for topical glucocorticoids. *Int J Pharm* 2000:165-7.](#)

Formatted: Font: Bold, Complex Script Font: 14 pt, Bold

Formatted: Font: Bold, Complex Script Font: 14 pt, Bold

Formatted: Left-to-right, Indent: Before: 0", Line spacing: 1.5 lines, No widow/orphan control, Don't keep with next

Formatted: Font: Bold, Complex Script Font: 14 pt, Bold

Formatted: Font: Bold, Complex Script Font: 14 pt, Bold

Formatted: Font: Bold, Complex Script Font: 14 pt, Bold

Formatted: Font: Bold, Complex Script Font: 14 pt, Bold

Formatted: Font: Bold, Complex Script Font: 14 pt, Bold

- [27] Dingler A, Blum R, Niehus H, Muller R, Gohla S. Solid lipid nanoparticles (SLNTM/LipopearlsTM) a pharmaceutical and cosmetic carrier for the application of vitamin E in dermal products. *J Microencapsul* 1999;16:751-67.
- [28] Nesseem D. Formulation of sunscreens with enhancement sun protection factor response based on solid lipid nanoparticles. *Int J Cosmet Sci* 2011; 33:70-9.
- [29] Mehnert W, Mäder K. Solid lipid nanoparticles: production, characterization and applications. *Adv Drug Deliv Rev* 2012; 64:83-101.
- [30] Wissing SA, Müller RH. Cosmetic applications for solid lipid nanoparticles (SLN). *Int J Pharm* 2003;254:65-8.
- [31] Almeida AJ, Souto E. Solid lipid nanoparticles as a drug delivery system for peptides and proteins. *Adv Drug Deliv Rev* 2007;59:478-90.
- [32] Wissing S, Müller R. A novel sunscreen system based on tocopherol acetate incorporated into solid lipid nanoparticles. *Int J Cosmet Sci* 2001; 23:233-43.
- [33] Papakostas D, Rancan F, Sterry W, Blume-Peytavi U, Vogt A. Nanoparticles in dermatology. *Arch Dermatol Res* 2011;303:533-50.
- [34] Schroeter A, Engelbrecht T, Neubert RH, Gräbel AS. New nanosized technologies for dermal and transdermal drug delivery: A review. *J Biomed Nanotechnol* 2010; 6:511-28.
- [35] Bernhardt IC. **Particle size analysis: classification and sedimentation methods.** London: Springer Science & Business Media, 2012: 85-114.
- [36] Ugazio E, Cavallo R, Gasco MR. Incorporation of cyclosporin A in solid lipid nanoparticles (SLN). *Int J Pharm* 2002; 241:341-4.
- [37] Qi J, Lu Y, Wu W. Absorption, disposition and pharmacokinetics of solid lipid nanoparticles. *Curr Drug Metab* 2012; 13:418-28.
- [38] Cengiz E, Wissing S, Müller R, Yazan Y. Sunblocking efficiency of various TiO₂ loaded solid lipid nanoparticle formulations. *Int J Cosmet Sci* 2006; 28:371-8.
- [39] Muller RH. Solid lipid nanoparticles (SLN)-an alternative colloidal carrier system for controlled drug delivery. *Eur J Biopharm* 1995; 41:62-9.
- [40] Souto E, Wissing S, Barbosa C, Müller R. Development of a controlled release formulation based on SLN and NLC for topical clotrimazole delivery. *Int J Pharm* 2004; 278:71-7.

Formatted: Font: Bold, Complex Script Font: 14 pt, Bold

Formatted: Font: Bold, Complex Script Font: 14 pt, Bold

Formatted: Font: Bold, Complex Script Font: 14 pt, Bold

Formatted: Font: Bold, Complex Script Font: 14 pt, Bold

Formatted: Font: Bold, Complex Script Font: 14 pt, Bold

Formatted: Font: Bold, Complex Script Font: 14 pt, Bold

Formatted: Font: Bold, Complex Script Font: 14 pt, Bold

Formatted: Font: Bold, Complex Script Font: 14 pt, Bold

Formatted: Font: Bold, Complex Script Font: 14 pt, Bold

Formatted: Font: Bold, Complex Script Font: 14 pt, Bold

Formatted: Font: Bold, Complex Script Font: 14 pt, Bold

Formatted: Font: Bold, Complex Script Font: 14 pt, Bold

Formatted: Font: Bold, Complex Script Font: 14 pt, Bold

Formatted: Font: Bold, Complex Script Font: 14 pt, Bold

Formatted: Font: Bold, Complex Script Font: 14 pt, Bold

- [41] Čilek A, Čelebi N, Tirnaksiz F. Lecithin-based microemulsion of a peptide for oral administration: preparation, characterization, and physical stability of the formulation. **Drug Deliv** 2006; 13:19-24.
- [42] Gulbake A, Jain A, Khare P, Jain SK. Solid lipid nanoparticles bearing oxybenzone: *in vitro* and *in vivo* evaluation. **J Microencapsul** 2010; 27:226-33.
- [43] Yang S, Zhu J, Lu Y, Liang B, Yang C. Body distribution of camptothecin solid lipid nanoparticles after oral administration. **Pharm Res** 1999; 16:751-7.
- [44] Bhalekar MR, Pokharkar V, Madgulkar A, Patil N, Patil N. Preparation and evaluation of miconazole nitrate-loaded solid lipid nanoparticles for topical delivery. **AAPS Pharmscitech** 2009; 10:289-96.
- [45] Khezri K, Saeedi M, Morteza-Semnani K, Akbari J, Rostamkalaei SS. An emerging technology in lipid research for targeting hydrophilic drugs to the skin in the treatment of hyperpigmentation disorders: kojic acid-solid lipid nanoparticles. **Artif Cells Nanomed Biotechnol** 2020; 48:841-53.

Formatted: Left-to-right, Indent: Before: 0", Line spacing: 1.5 lines, No widow/orphan control, Don't keep with next

Formatted: Font: Bold, Complex Script Font: 14 pt, Bold

Formatted: Font: Bold, Complex Script Font: 14 pt, Bold

Formatted: EndNote Bibliography, Indent: Before: 0", Line spacing: 1.5 lines, No widow/orphan control

Formatted: Font: Bold, Complex Script Font: 14 pt, Bold, Check spelling and grammar

PharmD Thesis



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان
دانشکده داروسازی

پایان نامه آقای محمد مهری پور دانشجوی داروسازی ورودی ۹۳ به شماره: ۱۲۱۷

تحت عنوان:

فرمولاسیون و بررسی خصوصیات فیزیکوشیمیایی نانوذرات لیپیدی جاذب حاوی کلوفنادین

استاد (اساتید) راهنما:

دکتر مهدی انصاری

هیئت محترم داوران:

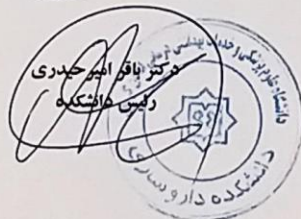
۲- دکتر غلامرضا دهقان

۱- دکتر مصطفی پورنامداری

در تاریخ ۹۹/۰۷/۲۷ مورد ارزیابی قرار گرفت و با نمره (با عدد) ... و ... (با حروف) ... به تصویب رسید.
- ۱۸/۸۲/ -

دکتر مصطفی پورنامداری
رئیس اداره پایان‌نامه

محمد رضا نجفی
کارشناسی اداره پایان‌نامه



دکتر میترا مهربانی
معاون پژوهشی دانشکده